

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/32196 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 38/07, 38/08, 38/22, C07K 14/645, A61P 25/28 (74) Anwalt: WIBBELMANN, Jobst; Wuesthoff & Wuesthoff, Schweigerstrasse 2, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/10847

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

3. November 2000 (03.11.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

199 53 339.3 5. November 1999 (05.11.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): GOLDHAM PHARMA GMBH [DE/DE]; Am Wasserberg 11, 86441 Zusmarshausen (DE).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



(54) Title: SECRETIN FRAGMENTS FOR TREATING AUTISM

(54) Bezeichnung: SECRETINFRAGMENTE ZUR BEHANDLUNG VON AUTISMUS

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical compositions containing certain secretin fragments that are particularly suitable for diagnosing and treating autism. Said pharmaceutical compositions preferably contain at least one of the peptides of formulae: His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser (A), His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr (B), His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe (C), His-Ser-Asp-Gly-Thr (D), His-Ser-Asp-Gly-(E), Gln-Arg-Leu-Leu-Gly-Leu-Val (F), Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (G), Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (H), Leu-Gln-Gly-Leu-Val (I) and Gln-Gly-Leu-Val (J).

(57) Zusammenfassung: Es werden pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend bestimmte Secretinfragmente beschrieben, die sich besonders zur Diagnostik und Behandlung von Autismus eignen. Bevorzugt sind pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend mindestens ein Peptid der folgenden Formel: His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser (A), His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr (B), His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe (C), His-Ser-Asp-Gly-Thr (D), His-Ser-Asp-Gly-(E), Gln-Arg-Leu-Leu-Gly-Leu-Val (F), Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (G), Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (H), Leu-Gln-Gly-Leu-Val (I) und Gln-Gly-Leu-Val (J).

WO 01/32196 A1

SECRETINFRAGMENTE ZUR BEHANDLUNG VON AUTISMUS

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Secretinfragmente bei der Diagnostik und Behandlung bzw. Prävention von Autismus und autismusähnlichen Erscheinungen.

Sekretin ist ein Hormon, das durch die Mucosa des Duodenums und Jejunums abgeschieden wird. Die Aminosäuresequenz des Secretins ist bekannt und entspricht im Dreibuchstabencode dem Folgenden:

H-His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-
1 2 3 4 5 6 7 8 9
Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Glu-Gly-Ala-Arg-
10 11 12 13 14 15 16 17 18
Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val-NH₂
19 20 21 22 23 24 25 26 27

Die stereochemische Konfiguration der nativen Version ist bei jedem der optisch aktiven Aminosäurereste L.

Secretin stimuliert die pankreatische Sekretion von Wasser und Bicarbonat. Im Magen stimuliert Secretin die Pepsinsekretion und inhibiert insbesondere die durch Nahrungsmittel stimulierte Gastrinfreisetzung.

In jüngster Zeit ist verschiedentlich berichtet worden, dass Secretin als Therapeutikum bei der Behandlung von Autismus eingesetzt werden kann, wobei vorzugsweise an die intravenöse

Verabreichung von hohen Secretindosen gedacht wird (vgl. insb: WO 98/52593).

Autismus ist eine relativ tiefgreifende Entwicklungsstörung, der komplexe Störungen des zentralen Nervensystems zugrunde liegen - insbesondere im Bereich der Wahrnehmungsverarbeitung - und die bereits im Kindesalter beginnt. In ihrem Zentrum steht eine schwere Beziehungs- und Kommunikationsstörung. Die Auswirkungen der Störung behindern auf vielfältige Weise die Beziehungen zur Umwelt, die Teilnahme am Leben in der Gemeinschaft und die Fähigkeit zur Eingliederung in die Gesellschaft, da sowohl kognitive als auch sprachliche, motorische, emotionale und interktionale Funktionen betroffen sind.

Dazu kommen zahlreiche Verhaltensauffälligkeiten, die besonders für die Bezugsperson im alltäglichen Umgang mit den autistischen Menschen sehr belastend sein können. Autistische Menschen sind in der Regel mehrfach behindert.

Nach der internationalen Klassifikation der Erkrankungen der Weltgesundheitsorganisation werden, neben dem frühen Beginn, folgende Kennzeichen als Defintionsmerkmale für insbesondere frühkindlichen Autismus genannt:

1. Qualitative Beeinträchtigungen der zwischenmenschlichen Beziehungen;
2. Beeinträchtigungen in der Kommunikation und der Fantasie;
3. Ein deutlich eingeschränktes Repertoire von Aktivitäten und Interessen.

Beispielsweise beobachtet man bei Kindern mit Autismus, dass diese zunächst keine Geste, kein Lächeln, kein Wort verstehen. Diese Kinder können zu anderen Personen, selbst zu den eigenen Eltern, kein normales Verhältnis herstellen.

Anders ausgedrückt, diese Kinder ziehen sich in sich zurück und kapseln sich "autistisch" ab. Andererseits kann aber jede Veränderung in der Umwelt der Kinder zu starken Erregungen führen. Kinder mit Autismus können insbesondere nicht "normal" spielen und sie benutzen ihr Spielzeug oft in immer gleicher zweckentfremdeter Art und Weise, wobei sie Stereotypien entwickeln: z.B. Drehen und Kreiseln von Rädern, Rieseln mit Sand, Wedeln mit Fäden oder Papier usw.

Die wichtigsten Symptome der autistischen Störung sind in ihrem Ausprägungsgrad jeweils unterschiedlich. Menschen mit Autismus haben häufig vom Säuglingsalter an Probleme beim Essen und Schlafen und entwickeln selbststimulierende Verhaltensweisen. Solche Verhaltensweisen können sogar zu Eigenverletzungen führen. Insbesondere wird beobachtet, dass Autisten zwanghaft auf ganz bestimmte Ordnungen bestehen. Viele Autisten haben auch kein Gefahrenbewusstsein.

Die intellektuelle Begabung von Menschen mit Autismus ist sehr unterschiedlich. Sie reicht von geistiger Behinderung bis zu normaler Intelligenz, wobei einige Autisten erstaunliche Teilleistungen im Rechnen, in technischen Disziplinen, in der Musik und auf anderen Gebieten erbringen können.

Trotz umfangreicher Forschungen gibt es bislang noch kein schlüssiges Erklärungsmodell, das vollständig und überzeugend die Entstehungsursache der autistischen Störung belegen kann. Nach dem heutigen Stand ist Autismus nicht wirklich heilbar.

Allerdings wird in der zuvor erwähnten WO 98/52593 berichtet, dass die Behandlung autistischer Kinder mit Secretin vielversprechend ist. Dieses Dokument behauptet insbesondere einen Zusammenhang zwischen bestimmten gastrointestinalen Fehlfunktionen bei autistischen Kindern und dem Einfluss von Secretin auf Hirnzellen.

So wird beispielsweise festgehalten, dass Secretin sowohl bei der Behandlung gastrointestinaler Fehlfunktion bestimmter Autismusformen bei Kindern erfolgreich ist. Insbesondere zeigt sich bei der Behandlung autistischer Kinder mit chronischer Diarrhö, dass es nach einer Injektion von Secretin zu einer beträchtlichen Steigerung der Flüssigkeitsproduktion durch den Pankreas kam. Bei weitergehenden klinischen Untersuchungen wurden dann auffällige Verhaltensverbesserungen festgestellt. Die Verabreichung des Secretins führte aber nicht zu einer Steigerung der Eigenproduktion, sondern es wurde eine vermehrte Serotoninproduktion festgestellt.

Neben diesen Befunden ist aber nicht bekannt, was die Wirksamkeit des Secretins tatsächlich ausmacht, d.h. welche Mechanismen involviert sind bzw. welche Wechselwirkungen oder Sekundärwirkungen (beispielsweise Serotoninausschüttung) für die beobachteten Wirkungen verantwortlich sind.

Herauszustellen ist in diesem Zusammenhang, daß im Stand der Technik bei der Autismusbehandlung lediglich das Peptid mit mindestens 27 Aminosäurebausteinen eingesetzt wurde. Die Verwendung von Fragmenten gleich welcher Größe wird nicht erwogen.

Es ist allgemein anerkannt, dass Fragmente eines größeren Peptids mit pharmakologischen Wirkungen nicht zwangsläufig wieder gleiche oder auch nur ähnliche pharmakologische Eigenschaften haben. So wird in der DE 27 35 712 A1 berichtet, dass ein bestimmtes Secretinfragment mit mindestens 14 Aminosäuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften haben soll, weshalb sich dieses Fragment beispielsweise als gastrisches antisekretorisches Mittel eignen soll. Im Zusammenhang mit der Darstellung dieses Fragments wurde aber auch festgehalten, dass diese spezielle Wirksamkeit überraschend sei, da man keinerlei biologische Wirksamkeit für Fragmente des Secretins allgemein erwarten konnte.

Es wurde nun überraschend festgestellt, daß Fragmente des Secretins, gleich welcher Herkunft (Mensch, Schwein, Huhn, Affe), die 4 - 15 Aminosäurebausteine des aus 27 Aminosäuren bestehenden nativen Secretins aufweisen, eine besondere Eignung in einer Präparation zur Behandlung oder Prävention des Autismus haben. Diese Beobachtung ist in mehrfacher Hinsicht überraschend, da einerseits von den Fragmenten generell keine pharmakologische Wirksamkeit zu erwarten war und andererseits eine spezielle Wirksamkeit bei der Behandlung des Autismus überraschend ist.

Bevorzugt werden insbesondere solche Fragmente des Secretins, die 4 - 8 Aminosäurebausteine der nativen Aminosäuresequenz aufweisen.

Ganz besonders bevorzugt werden bestimmte Fragmente des Secretins, die im übrigen nicht mit den in der DE 27 35 712 A1 beschriebenen Fragment übereinstimmen. Diese Fragmente werden im Folgenden unter deren Abkürzungen (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I) und (J) näher beschrieben.

Diese Peptidfragmente des Secretins haben jeweils die folgende Aminosäuresequenz:

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser (A)
His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr (B)
His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe (C)
His-Ser-Asp-Gly-Thr (D)
His-Ser-Asp-Gly (E)
Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (F)
Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (G)
Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (H)
Leu-Gln-Gly-Leu-Val (I) und
Gln-Gly-Leu-Val (J)

Die stereochemische Konfiguration von jedem der optisch aktiven Aminosäurereste kann unabhängig voneinander D, L oder DL sein, wobei bevorzugt wird, dass diese jeweils L ist.

Die Aminosäuresequenz ist von links nach rechts vom N-Terminus zum C-Terminus hin angegeben.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens ein Peptidfragment, ausgewählt aus der Gruppe (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I) und (J) umfasst. Selbstverständlich können aber auch Mischungen der vorstehend genannten Peptide vorliegen, beispielsweise Mischungen der Peptide (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H), (I) und (J), insbesondere die Mischungen (A), (B) oder (A), (C) oder (C), (D) oder (C), (D), (E), (F) oder (E), (F), (G), (H) oder (F), (G), (H), (I) usw.

Gegenstand der Erfindung sind auch Peptidfragmente, die sich aus der Aminosäuresequenz des Sekretins beim Schwein ergeben. Diese Sequenz entspricht im Dreibuchstabencode dem Folgenden:

H-His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-
1. 2 3 4 5 6 7 8 9
Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Asp-Ser-Ala-Arg-
10 11 12 13 14 15 16 17 18
Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val-NH₂
19 20 21 22 23 24 25 26 27

Das Schweinesekretin unterscheidet sich vom menschlichen Sekretin dadurch, daß in den Aminosäurepositionen 15 und 16 andere Aminosäuren vorliegen (Asp und Ser). Erfindungsgemäße Peptidfragmente sind somit auch solche Peptide, die den Aminosäurepositionen 1 bis 4, 1 bis 5, 1 bis 6, 1 bis 7 und 1 bis 8 bzw. 20 bis 27, 21 bis 27, 22 bis 27, 23 bis 27 und 24 bis 27 der vorstehenden Sequenz entsprechen.

Die erfindungsgemäßen Fragmente können in einfacher Weise aus dem natürlich vorkommenden Secretin menschlicher oder tierischer Herkunft gewonnen werden. Daneben bietet sich aber auch der Aufbau der Peptidkette aus den einzelnen Bausteinen an. Verfahren zum Aufbau von Peptiden sind allgemein geläufig, beispielsweise mittels eines automatischen Peptidsynthetisators. Verfahren zur Herstellung solcher Peptide werden unter anderem in der DE 27 35 712 A1 offenbart.

Neben den Peptiden der vorstehend gezeigten Sequenzen (A) bis (J) eignen sich für die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zwecke selbstverständlich allgemein verträgliche Säureadditionssalze. Diese Säureadditionssalze können sich von einer Vielzahl von anorganischen und organischen Säuren ableiten wie beispielsweise Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zimtsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure und verwandte Säuren, die zum Zwecke der Bildung pharmazeutisch verträglicher Säureadditionssalze allgemein bekannt sind.

Die erfindungsgemäßen Präparationen können auf verschiedenstem Weg verabreicht werden, beispielsweise intravenös aber auch oral, intramuskular, intraartikular, intradermal, subkutan, rektal sowie durch Inhalation oder nasale Verabreichung.

Übliche Dosierungen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind 1 bis 1000 µg/kg (Körpergewicht) pro Tag.

Es bietet sich auch an, die erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen pharmazeutischen Trägerstoffen zu kombinieren, beispielsweise mit solche Stoffen, die zu einer verzögerten Freisetzung im Körper führen.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens ein 4 - 15 Aminosäuren umfassendes Peptidfragment des Secretins.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid 4 - 8 Aminosäuren umfaßt.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche enthaltend mindestens ein Peptid der folgenden Formel:

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser (A)
His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr (B)
His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe (C)
His-Ser-Asp-Gly-Thr (D)
His-Ser-Asp-Gly (E)
Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (F)
Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (G)
Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (H)
Leu-Gln-Gly-Leu-Val (I) und
Gln-Gly-Leu-Val (J)

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindestens ein Peptid der Peptide (A), (B), (C), (D) und (E) enthält.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie zumindest ein Peptid der Peptide (F), (G), (H), (I) und (J) enthält.
6. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die stereochemische Konfiguration der Aminosäurerreste der Peptide jeweils L ist.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens ein 4 - 15 Aminosäuren umfassendes Peptidfragment des Secretins.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Peptid 4 - 8 Aminosäuren umfaßt.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche enthaltend mindestens ein Peptid der folgenden Formel:

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser (A)
His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr (B)
His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe (C)
His-Ser-Asp-Gly-Thr (D)
His-Ser-Asp-Gly (E)
Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (F)
Arg-Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (G)
Leu-Leu-Gln-Gly-Leu-Val (H)
Leu-Gln-Gly-Leu-Val (I) und
Gln-Gly-Leu-Val (J)

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie zumindestens ein Peptid der Peptide (A), (B), (C), (D) und (E) enthält.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie zumindest ein Peptid der Peptide (F), (G), (H), (I) und (J) enthält.
6. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die stereochemische Konfiguration der Aminosäurerreste der Peptide jeweils L ist.

7. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die oder das Peptid/e als Säureadditionssalz vorliegen.

8. Verwendung zumindest eines Peptids wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert zur Behandlung von Autismus.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> GOLDHAM Pharma GmbH

<120> Secretinfragmente

<130> EP-85 496/PCT

<140>

<141>

<150> DE 199 53 339.3-41

<151> 1999-11-05

<160> 12

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Arg Leu Arg Glu Gly
1 5 10 15

Ala Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Gly Leu Val

20 25

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser
1 5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr

1 5

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4
His Ser Asp Gly Thr Phe
1 5

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5
His Ser Asp Gly Thr
1 5

<210> 6
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6
His Ser Asp Gly
1

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7
Gln Arg Leu Leu Gln Gly Leu Val
1 5

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8
Arg Leu Leu Gln Gly Leu Val
1 5

<210> 9
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9
Leu Leu Gln Gly Leu Val
1 5

<210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10
Leu Gln Gly Leu Val
1 5

<210> 11
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11
Gln Gly Leu Val
1

<210> 12
<211> 27
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<400> 12
His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Arg Leu Arg Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Gly Leu Val
20 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/10847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K38/07 A61K38/08 A61K38/22 C07K14/645 A61P25/28					
---	--	--	--	--	--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, PASCAL, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOFOD H ET AL: "SECRETIN AND ITS C-TERMINAL HEXAPEPTIDE POTENTIATES INSULIN RELEASE IN MOUSE ISLETS" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. CELL PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 250, 1986, pages 107-113, XP000916519 ISSN: 0363-6143 *see the abstract, & Tables 2,3,4 *	1-3,5-7
Y	---	8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 January 2001

Date of mailing of the international search report

30.01.01

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Iserit, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/10847

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOFOD H: "Secretin N-terminal hexapeptide potentiates insulin release in mouse islets." REGULATORY PEPTIDES, (1986 OCT) 15 (3) 229-37. XP000972904 * see the abstract and Tables II-III *	1-4,6,7
Y	---	8
X	DE 27 35 712 A (SEARLE & CO) 16 February 1978 (1978-02-16) cited in the application	1,6,7
Y	see especially claims nos 1-3, 16; page 11, the first two paragraphs	8
Y	WO 98 52593 A (UNIV MARYLAND) 26 November 1998 (1998-11-26) cited in the application see especially claims nos 2, 4-10; page 6 (line 16) page 7 bottom; page 8 (line 21) – page 9 (line 15)	8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/10847**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The application does not meet the requirements of PCT Rule 5(v)

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 00/10847

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 2735712	A 16-02-1978	US 4086220 A		25-04-1978
		AU 2768877 A		15-02-1979
		CA 1091649 A		16-12-1980
		FR 2361348 A		10-03-1978
		GB 1532169 A		15-11-1978
		JP 53021166 A		27-02-1978
<hr/>				
WO 9852593	A 26-11-1998	AU 7688598 A		11-12-1998
		EP 1019072 A		19-07-2000
		US 6020310 A		01-02-2000
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat...les Aktenzeichen

PCT/EP 00/10847

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES	IPK 7 A61K38/07 A61K38/08 A61K38/22 C07K14/645 A61P25/28
--	--

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, PASCAL, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KOFOD H ET AL: "SECRETIN AND ITS C-TERMINAL HEXAPEPTIDE POTENTIATES INSULIN RELEASE IN MOUSE ISLETS" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. CELL PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, Bd. 250, 1986, Seiten 107-113, XP000916519 ISSN: 0363-6143 Siehe Zusammenfassung & Tafeln 2, 3, 4	1-3,5-7
Y	---	8 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

5. Januar 2001

30.01.01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Iserl, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen

PCT/EP 00/10847

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KOFOD H: "Secretin N-terminal hexapeptide potentiates insulin release in mouse islets." REGULATORY PEPTIDES, (1986 OCT) 15 (3) 229-37. XP000972904	1-4,6,7
Y	Siehe Zusammenfassung & Tafeln II-III ---	8
X	DE 27 35 712 A (SEARLE & CO) 16. Februar 1978 (1978-02-16) in der Anmeldung erwähnt	1,6,7
Y	*siehe insbesondere Ansprüche 1-3,16; Seite 11, die ersten beiden Absätze *	8
Y	WO 98 52593 A (UNIV MARYLAND) 26. November 1998 (1998-11-26) in der Anmeldung erwähnt *siehe insbesondere Ansprüche 2, 4-10; Seite 6 (Zeile 16) - Seite 7 unten; Seite 8 (Zeile 21) - Seite 9 (Zeile 15) *	8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/10847

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Die Anmeldung erfüllt nicht Regel 5 (v) PCT.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat'les Aktenzeichen

PCT/EP 00/10847

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 2735712 A	16-02-1978	US	4086220 A	25-04-1978
		AU	2768877 A	15-02-1979
		CA	1091649 A	16-12-1980
		FR	2361348 A	10-03-1978
		GB	1532169 A	15-11-1978
		JP	53021166 A	27-02-1978
WO 9852593 A	26-11-1998	AU	7688598 A	11-12-1998
		EP	1019072 A	19-07-2000
		US	6020310 A	01-02-2000